

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin – Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr. med. Rolf Schröder

Untersuchungen über Viskositäts- veränderungen des Blutes bei chronisch Leberkranken

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Mosze Kochen
aus München

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin – Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr. med. Rolf Schröder

Untersuchungen über Viskositäts- veränderungen des Blutes bei chronisch Leberkranken



Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Mosze Kochen
aus München

Referent : Prof.Dr.med.G.Palme

Korreferent : Prof.Dr.med.M.Alexander



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität

Promoviert am 2.2.1976

vorgelegt von
Moses Kochen
aus München

INHALTSVERZEICHNIS

=====

	<u>Seite</u>
A. Einleitung	5
B. Material	7
C. Methodik	9
1. Biochemische Labortests	9
2. Plasma-Viskosität	11
3. Vollblut-Viskosität	12
4. Statistik	12
D. Ergebnisse	13
E. Diskussion	22
1. Methodik	22
2. Rheologische Parameter und Mikrozirkulation	23
3. Das Hagen-Poiseuille-Gesetz	25
4. Veränderung der Fließeigenschaft durch Kortison	28
5. Portale Hypertension	28
6. Klinische Schlußfolgerungen	31
F. Zusammenfassung	33
G. Literaturverzeichnis	35

A. EINLEITUNG

=====

Zusammenhänge zwischen Durchblutungsgröße, Mikrozirkulation, rheologischen Parametern, der Zufuhr notwendiger sowie dem Abtransport toxischer Stoffwechselmetabolite haben in den letzten Jahren zunehmende Beachtung im klinischen Bereich gefunden (13, 16, 66).

Seitdem die Plasma-Viskosität, die Vollblut-Viskosität, die Erythrozyten-Aggregationstendenz und -Fluidität durch Entwicklung spezieller physikalischer Meßmethoden exakt bestimmbar wurden (66, 86), sind diesbezügliche Veränderungen bei der Polycythämie, bei Hyperlipoproteinämien, bei der Hyperfibrinogenämie und Hyperproteinämie, beim Myokardinfarkt, bei der Sichelzellanämie, beim Morbus Raynaud, Morbus Waldenström und der myeloischen Leukämie bekannt (13, 38, 71).

Über Viskositätsänderungen bei Leberkranken wurde erstmals 1937 von KAUNITZ und Mitarbeitern berichtet (34), wobei die Autoren weder auf die ursächlichen Parameter noch auf die Zuordnung zu den verschiedenen Lebererkrankungen eingingen. LEONHARDT und Mitarbeiter wiesen 1973 auf die Ursachen von Hypo- und Hyperviskosität bei unterschiedlichen Stadien der Leberzirrhose hin (41).

Systematische Untersuchungen über Vollblut- und Plasma-Viskositätsveränderungen bei der chronischen Leberentzündung und der Leberzirrhose liegen bisher nicht vor.

Es sollte daher Aufgabe dieser Arbeit sein:

1. Hämorheologische Parameter den vorgenannten Erkrankungen zuzuordnen.
2. Zu prüfen, ob und wie sich die Fließeigenschaften des Blutes auf die Leberzellfunktionen auswirken und welche Blutbestandteile bei Lebererkrankungen als viskositätswirksam angesehen werden können.

3. Zu untersuchen, ob unter einer Kortison-Therapie bei Patienten mit chronisch-aggressiver Hepatitis (11, 50, 74), die biochemisch erfaßbaren Stoffwechselleistungen der Leber mit rheologischen Parametern korrelieren, um dadurch zu klären, inwieweit letztere für die Aufrechterhaltung oder gar Progredienz einer Leberentzündung mitverantwortlich sind.

B. MATERIAL

=====

Es wurde bei 37 Leberkranken (70), davon 13 Patienten mit chronischer Hepatitis und 24 Patienten mit Leberzirrhose (20 Männer und 17 Frauen von 34 bis 75 Jahren, Durchschnittsalter 56 Jahre), deren Diagnosen durch Laparoskopie, Leberpunktion und Röntgendarstellung des Ösophagus gesichert waren, Nüchternblut aus der Cubitalvene und der Arteria femoralis entnommen und daraus Plasma und Serum gewonnen.

Dabei sollten die Leberfunktionen, die sich nach EISENBURG in die nachfolgend erwähnten übergeordneten Gruppen zusammenfassen lassen (17), durch biochemische Testmethoden untersucht werden.

Es wurden bestimmt:

a) Als Parameter der Zellintegrität:

- Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)
- die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), sowie die
- Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) im Serum (62).

b) Als Parameter der Synthesefunktion:

- das Serum-Gesamteiweiß und die Eiweißfraktion Albumin,
- das Plasmafibrinogen (57),
- die Koagulationsfaktoren II (Prothrombin), VII (Proconvertin) und X (Stuart-Prower-Faktor) im Venenblut in Form des Normotests,
- die Gerinnungsfaktoren V (31) und VIII (27) im Plasma,
- das Thrombelastogramm,
- die Cholinesterase im Serum,
- das Serumgesamtcholesterin.

c) Als Parameter der Entgiftungsfunktion:

- die arterielle Plasma-Ammoniak-Konzentration.

d) Als Parameter der Sauerstoff-Versorgung:

- den Quotienten als Lactat und Pyruvat im Plasma.

e) Als Parameter der exkretorischen Funktion:

- die Gamma-Glutamyltranspeptidase (Gamma-GT) im Serum (63),
- die Leucinaminopeptidase (LAP) im Serum,
- das Serum-Gesamtbilirubin.

f) Als Parameter der mesenchymalen Reaktion:

- das Gamma-Globulin,
- die Immunglobuline IgA, IgG, IgM im Serum (60).

Zur Charakterisierung der rheologischen Parameter wurden die Plasma-Viskosität und die Vollblut-Viskosität bestimmt, deren Werte mit einem alters- und geschlechtsentsprechenden Normalkollektiv von 20 Patienten verglichen wurden, die kein Übergewicht, keinen Diabetes mellitus, keine Fettstoffwechselstörungen und eine BSG unter 10/20 mm n.W. aufwiesen.

Außerdem wurden die oben angeführten Untersuchungen bei 5 Patienten mit einer bis dahin nicht behandelten chronisch-aggressiven Hepatitis während einer Kortison-Therapie durchgeführt, wobei am ersten Tag 60 mg, am zweiten Tag 40 mg, sowie vier Wochen lang 20 mg pro Tag Fluocortelon (Ultra-lan oral, Schering AG Berlin) gegeben wurde (11, 50, 74).

Die Blutabnahmen bei diesen Patienten erfolgten jeweils vor und 4 Wochen nach Therapie.

C. METHODIK

=====

1. Biochemische Labortests

Es wurden bestimmt:

- Die GOT, nach der Methode von KARMEN und Mitarbeitern (32, 33), (Normalwert bis 21,0 mU/ml) (77, 82),
 - die GPT, nach der Methode von WROBLEWSKI und Mitarbeitern (88), (Normalwert bis 20,7 mU/ml) (77, 82),
 - die GLDH, nach der Methode von SCHMIDT (61), (Normalwert bis 0,9 mU/ml),
- alle 3 Bestimmungen im "Eppendorf"-Photometer mit Küvettenwechselautomat (KWA), Filter 366 nm. Biochemica-Test-Kombination (C. F. Boehringer & Söhne, GmbH Mannheim),
- das Gesamteiweiß, nach der Biuret-Methode von WEICHSELBAUM (81), im "Eppendorf"-Photometer mit KWA Filter 546 nm, Merckotest (E. Merck AG, Darmstadt), (Normalwert 66 - 87 g/l),
 - elektrophoretische Auftrennung der Eiweißfraktionen, nach der Methode von KOHN (37), auf Zellulose-Acetat-Folien (Beckman Instruments, Inc., Palo Alto, Calif. USA), (Normalwerte Albumin 37 - 52 g/l (50 - 62 Ext.-%), Gamma-Globulin 6 - 16 g/l (12 - 20 Ext.-%),
 - das Fibrinogen, nach der gerinnungsphysiologischen Schnellmethode von CLAUSS (6), im Coagulometer nach Schnitger und Gross, Testthrombin (Behringwerke AG, Marburg an der Lahn), Owrens Veronalpuffer Hämodiagnostica Stago (C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim), (Normalwert 2,0 bis 4,0 g/l),
 - der Normotest, nach der manuellen Methode von OWREN (49), (Reagenz Nyegaard & Co., AS, Oslo), (Normalwert 70 - 100 %),
 - Faktor V, nach der Methode von SHANBERGE und Mitarbeitern (69), (Normalwert 70 - 100 %),
 - Faktor VIII, nach der Methode von HARDISTY und Mitarbeitern (24), (Normalwert 70 - 100 %),

beide Bestimmungen im Koagulometer nach Schnitger und Gross, (Substratplasma Merz & Dade AG, Bern),

- das TEG, nach der Methode von HARTERT (26), im Thrombelastograph (Fa. Hellige, Freiburg i. Br.), (Normalwerte r: 4 - 8 min., k: 2,5 - 4,5 min, mE: 80 - 135 %),
- die Cholinesterase, nach der Methode von ELLMAN und Mitarbeitern (18), im "Eppendorf"-Photometer mit KWA, Filter 405 nm. Biochemica-Test-Kombination (C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim), (Normalwert 1900 - 3800 IE/ml) (80),
- das Cholesterin, nach der Methode von WATSON (78), im "Eppendorf"-Photometer mit KWA, Filter 578 nm. Biochemica-Test-Kombination (C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim), (Normalwert 1,33 - 3,06 g/l),
- das Ammoniak, als direkter enzymatischer Ammoniaktest ohne Enteiweißung nach DA FONSECA-WOLLHEIM (9, 10), im "Eppendorf"-Photometer im KWA Filter 334 nm. NADPH, NADH, ADP, Trispuffer und Glutamatdehydrogenase (C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim). 2-Oxoglutarat (E. Merck AG, Darmstadt), (Normalwert bis 75 Mol/l),
- das Pyruvat, nach der Methode von CZOK und Mitarbeitern (8, 39),
- das Lactat, nach der Methode von HOHORST (28),

beide Bestimmungen im "Eppendorf"-Photometer mit KWA, Filter 366 nm. Biochemica-Test-Kombination (C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim), (Normalwert des Quotienten Lactat/Pyruvat 15,2 - 44,4 mg/100 ml) (40),

- die Gamma-GT, nach der Methode von SZASZ (76), im "Eppendorf"-Photometer mit KWA, Filter 405 nm. Monotest (C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim), (Normalwert bis 28 mU/ml) (82),
- die LAP, nach der Methode von NAGEL und Mitarbeitern (48), im "Eppendorf"-Photometer mit KWA, Filter 405 nm Biochemica-Test-Kombination (C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim), (Normalwert bis 22 mU/ml),
- das Gesamtbilirubin, nach der Diazo-Methode von JENDRASSIK

- und Mitarbeitern (30), im "Eppendorf"-Photometer mit KWA, Filter 578 nm. Biochemica-Test-Kombination (C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim), (Normalwert 2,1 - 12,8 mg/l),
- die Immunglobuline IgA, IgG, IgM, nach der Methode von MANCINI und Mitarbeitern und den technischen Angaben von GLEICHMANN (22, 23, 44), Partigen-Immundiffusionsplatten (Behringwerke AG, Marburg/L.),
- (Normalwerte IgA: 0,9 - 4,5 g/l
IgG: 8,0 - 18,0 g/l
IgM: 0,6 - 2,8 g/l).

2. Plasma-Viskosität

Die Messung der Plasma-Viskosität erfolgte mit dem Harkness-Viskosimeter (25). Bei diesem Gerät ist der Plasma-Probenbehälter über eine, in konstant temperierten Wasserbad liegende, Kapillare mit einer Vakuumpumpe verbunden. Diese wiederum steht mit einem Glasbehälter in Verbindung, der ein genormtes Quecksilbervolumen enthält.

Das Quecksilber läuft, wenn die Vakuumpumpe ausgeschaltet ist, über 2 Elektroden, (Start- und Stoppelektrode), in ein Überlaufrohr. Mit dem Regelventil dieser Pumpe wird der Quecksilberspiegel vor jeder Messung automatisch in die Ausgangslage gebracht.

Nach Einfüllen des Plasmas in den Probenbehälter wird der elektronische Zeitmesser auf Null gestellt. Durch Schließen des Regelventils beginnt nun das Quecksilber in Richtung der Startelektrode zu fließen, wobei das Plasma durch die Kapillare gesaugt wird. Bei Erreichen der Startelektrode setzt der Quecksilbermeniskus den Zeitmesser in Betrieb und schaltet ihn ab, sobald die Stoppelektrode erreicht ist.

Die Messungen erfolgten bei konstanter Temperatur von 25⁰ Celsius, einem durch die Herstellung der Glasteile bedingten exakt reproduzierbaren Schergrad von 660 sec⁻¹, einem gleichbleibenden Druck von 75 mm Hg und einer kinematischen Visko-

sität von 2×10 cm pro sec, mittels elektrischer Zeitmessung (Genauigkeit: 0,02 sec), als Durchschnittswert von 5 Einzelmessungen.

Die Angabe der Plasma-Viskosität erfolgte in Sekunden als relativer Wert zum Lösungsmittel (μ -Lösung μ -0,9 % NaCl bzw. μ -Plasma-Viskosität μ -0,9 % NaCl), (Normalwert 9,80 $\frac{2}{s}$ 12,38 $\frac{2}{s}$ 14,96 Sekunden).

3. Vollblut-Viskosität

Die Vollblut-Viskositätsmessung erfolgte mit einem Platte-Kegel-Viskosimeter (86), Modell LTV (Brookfield Engineering Lab., Inc., Stoughton, Mass., USA).

Dieses Gerät kann mit verschiedenen Umdrehungsgeschwindigkeiten, d. h. mit jedesmal exakt reproduzierbaren Schergeschwindigkeiten betrieben werden und mißt den Widerstand, den die zwischen Kegel und Platte inkubierte Flüssigkeit der Kegelrotation entgegensetzt. Das dabei entstehende Drehmoment stellt eine Funktion der Scherspannung in der Flüssigkeit dar.

Die Messung wurde bei Schergeschwindigkeiten von 46 und 115 sec^{-1} durchgeführt, wobei die Lösung bei jeder Schergeschwindigkeit fünfmal ca. 2 Minuten geschert und zwischen jeder Messung durch Kippen des Tellers neu vermischt wurde. Gemessen wurde bei einer Temperatur von 37 Grad Celsius, deren Konstanz durch einen Thermostaten kontrolliert wurde (Kryo-Thermostat WK5, Colora Meßtechnik GmbH, Lorch/Württ.). Die Eichung des Platte-Kegel-Viskosimeters erfolgte mit Eichöl Nr. 042872 (Brookfield Engineering Lab., Inc., Stoughton, Mass., USA).

4. Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Olivetti 102-Programm (Fa. Olivetti, Ivrea/Italien) und die Signifikanz nach dem t-Test berechnet (19).

D. ERGEBNISSE

=====

1. Bei der Untersuchung der Plasma-Viskosität konnte gegenüber einem Normalkollektiv festgestellt werden:
 - Eine Hypoviskosität bei Patienten mit Leberzirrhose und ausgeprägter portaler Hypertension sowie Oesophagusvarizen (Gruppe I, Pat.-Nr. 1-6),
 - eine Hyperviskosität bei Patienten mit aktiver Leberzirrhose und beginnender portaler Hypertension bzw. chronisch-aggressiver Hepatitis (Gruppe III, Pat.-Nr. 19 - 37),
 - eine im Bereich der Norm liegende Viskosität bei Patienten mit inaktiver Leberzirrhose ohne Oesophagusvarizen (Gruppe II, Pat.-Nr. 7 - 18) (Tab. 1 und 2).
2. Alle 3 Gruppen unterschieden sich voneinander in den Konzentrationen der Gesamt-Proteine, des Fibrinogens und der IgA (Tab. 1).

Ein Unterschied nur zwischen Gruppe I und II konnte für Albumin, Cholesterin und die Faktoren II, VII, X sowie V festgestellt werden (Tab. 1). Ein Unterschied nur zwischen Gruppe II und III wurde für GOT, GPT, GLDH, Gamma-Globulin und IgG gefunden (Tab. 1).

Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte für Faktor VIII, Cholinesterase, NH_4 , Gamma-GT, LAP, Gesamtbilirubin und für den Quotienten aus Lactat/Pyruvat festgestellt werden (Tab. 1).

Tab. 1: Darstellung der untersuchten Einzelparameter.

($\bar{x}$ = Durchschnittswert, S_d = Standardabweichung,

p = Signifikanz)

	I Pat.-Nr. 1-6	II Pat.-Nr. 7-18	III Pat.-Nr. 19-37
Plasma-Viskosität	$\bar{x} = 7,80$ $s_D = 1,32$	$\bar{x} = 12,64$ $s_D = 1,25$	$\bar{x} = 18,42$ $s_D = 2,77$
	$p < 0,0005$		$p < 0,0005$
GOT	$\bar{x} = 21$ $s_D = 9$	$\bar{x} = 26$ $s_D = 24$	$\bar{x} = 74$ $s_D = 62$
	$0,30 < p < 0,35$		$0,005 < p < 0,01$
GPT	$\bar{x} = 11$ $s_D = 5$	$\bar{x} = 19$ $s_D = 21$	$\bar{x} = 47$ $s_D = 43$
	$0,15 < p < 0,20$		$0,0125 < p < 0,025$
GLDH	$\bar{x} = 16$ $s_D = 11$	$\bar{x} = 13$ $s_D = 13$	$\bar{x} = 3,4$ $s_D = 4,0$
	$0,35 < p < 0,40$		$0,025 < p < 0,05$
Normotest	$\bar{x} = 4,0$ $s_D = 13$	$\bar{x} = 65$ $s_D = 20$	$\bar{x} = 63$ $s_D = 20$
	$0,005 < p < 0,01$		$0,35 < p < 0,40$
Gesamt-Protein	$\bar{x} = 60,0$ $s_D = 10,3$	$\bar{x} = 73,7$ $s_D = 65$	$\bar{x} = 85,6$ $s_D = 84$
	$0,0005 < p < 0,0025$		$p < 0,0005$
Albumin	$\bar{x} = 31,7$ $s_D = 85$	$\bar{x} = 40,3$ $s_D = 56$	$\bar{x} = 37,9$ $s_D = 52$
	$0,01 < p < 0,0125$		$0,10 < p < 0,15$
γ -Globulin	$\bar{x} = 16,5$ $s_D = 6,8$	$\bar{x} = 16,6$ $s_D = 55$	$\bar{x} = 28,1$ $s_D = 11,2$
	$0,475 < p < 0,4875$		$0,0005 < p < 0,0025$
Ig G	$\bar{x} = 16,32$ $s_D = 6,81$	$\bar{x} = 17,20$ $s_D = 555$	$\bar{x} = 28,29$ $s_D = 13,48$
	$0,35 < p < 0,40$		$0,005 < p < 0,010$
Ig M	$\bar{x} = 25,3$ $s_D = 11,1$	$\bar{x} = 31,5$ $s_D = 408$	$\bar{x} = 31,4$ $s_D = 194$
	$0,35 < p < 0,40$		$0,495 < p < 0,4975$
Ig A	$\bar{x} = 5,01$ $s_D = 2,64$	$\bar{x} = 2,93$ $s_D = 1,47$	$\bar{x} = 4,51$ $s_D = 2,13$
	$0,025 < p < 0,05$		$0,0125 < p < 0,025$
Cholesterin	$\bar{x} = 1,32$ $s_D = 0,21$	$\bar{x} = 1,79$ $s_D = 0,15$	$\bar{x} = 2,03$ $s_D = 0,58$
	$0,025 < p < 0,05$		$0,10 < p < 0,15$

	I Pat. - Nr. 1-6	II Pat. - Nr. 7-18	III Pat. - Nr. 19-37
Faktor V	$\bar{x} = 64$ $s_D = 35$	$\bar{x} = 121$ $s_D = 34$	$\bar{x} = 124$ $s_D = 50$
	$0,0005 < p < 0,0025$		$0,40 < p < 0,45$
Faktor VIII	$\bar{x} = 252$ $s_D = 75$	$\bar{x} = 209$ $s_D = 68$	$\bar{x} = 230$ $s_D = 78$
	$0,10 < p < 0,15$		$0,20 < p < 0,25$
Cholesterin	$\bar{x} = 1,32$ $s_D = 0,21$	$\bar{x} = 1,79$ $s_D = 0,35$	$\bar{x} = 2,03$ $s_D = 0,58$
	$0,025 < p < 0,05$		$0,10 < p < 0,15$
Pyruvat	$\bar{x} = 0,75$ $s_D = 0,17$	$\bar{x} = 0,61$ $s_D = 0,18$	$\bar{x} = 0,65$ $s_D = 0,29$
	$0,10 < p < 0,15$		$0,35 < p < 0,40$
Laktat	$\bar{x} = 15,3$ $s_D = 4,3$	$\bar{x} = 10,1$ $s_D = 3,7$	$\bar{x} = 10,9$ $s_D = 3,3$
	$0,025 < p < 0,05$		$0,30 < p < 0,35$
Laktat/Pyruvat	$\bar{x} = 20,39$ $s_D = 3,90$	$\bar{x} = 17,16$ $s_D = 5,61$	$\bar{x} = 16,45$ $s_D = 4,53$
	$0,35 < p < 0,40$		$0,45 < p < 0,475$
LAP	$\bar{x} = 23,8$ $s_D = 7,8$	$\bar{x} = 19,7$ $s_D = 5,2$	$\bar{x} = 25,3$ $s_D = 9,3$
	$0,15 < p < 0,20$		$0,05 < p < 0,10$
Bilirubin ges.	$\bar{x} = 28,3$ $s_D = 7,0$	$\bar{x} = 15,9$ $s_D = 18,0$	$\bar{x} = 19,3$ $s_D = 12,5$
	$0,05 < p < 0,10$		$0,25 < p < 0,30$
Fibrinogen	$\bar{x} = 1,27$ $s_D = 0,37$	$\bar{x} = 1,81$ $s_D = 0,45$	$\bar{x} = 2,25$ $s_D = 0,62$
	$0,01 < p < 0,0125$		$0,0125 < p < 0,025$
Normotest	$\bar{x} = 40$ $s_D = 13$	$\bar{x} = 65$ $s_D = 20$	$\bar{x} = 63$ $s_D = 20$
	$0,005 < p < 0,01$		$0,35 < p < 0,40$
Cholinesterase	$\bar{x} = 993$ $s_D = 529$	$\bar{x} = 1985$ $s_D = 1107$	$\bar{x} = 1871$ $s_D = 797$
	$0,05 < p < 0,10$		$0,35 < p < 0,40$
NH ₄	$\bar{x} = 70$ $s_D = 21$	$\bar{x} = 49$ $s_D = 21$	$\bar{x} = 57$ $s_D = 21$
	$0,05 < p < 0,10$		$0,15 < p < 0,20$

3. Außerdem fand sich ein Zusammenhang zwischen der Abnahme der Plasma-Viskosität und der Entwicklung bzw. Zunahme einer portalen Hypertension (Tab. 2).

				LAPAROSKOPISCHE DIAGNOSEN				OESOPHAGUS- VARIZEN
				CHRON HEPATITIS	CHRON HEPATITIS + beginnend. Leberumbau	LEBERCIRRHOSE mit Aktiv. ohne Aktiv.	PORT HYPERT	
1	ET	m	44				•	
2	TH	m	54				•	•
3	AG	m	75				•	•
4	HT	m	46				•	•
5	AK	m	64				•	•
6	CH	w	75				•	•
7	HK	m	47				•	
8	PJ	m	71				•	
9	EP	w	54				•	
10	HB	m	55				•	•
11	WK	m	42				•	
12	HJ	m	34				•	
13	KP	m	52				•	
14	GN	w	45				•	
15	RL	m	46			•	•	
16	ER	w	63				•	
17	HV	m	61				•	
18	FR	w	68				•	
19	JB	m	56			•	•	
20	SB	w	61		•			
21	MK	w	72	•				
22	GP	m	44			•	•	
23	FS	w	64		•		•	
24	JM	m	49			•	•	
25	KG	w	56	•				
26	LS	m	39	•				
27	KS	w	48		•		•	
28	CH	w	57	•				
29	HS	m	55		•		•	
30	BI	w	51			•	•	
31	HK	m	66			•	•	
32	ER	w	61	•			•	
33	WD	m	59		•		•	
34	HC	w	59	•				
35	KF	w	59	•				
36	HF	w	49		•		•	
37	HL	w	56		•			

Tab. 2: Darstellung der untersuchten Patienten und deren Diagnosen, angeordnet nach zunehmender Plasma-Viskosität. (Pat. Nr. 1 - 6: Hypoviskosität, Pat. Nr. 7 - 18: Normoviskosität, Pat. Nr. 19 - 37: Hyperviskosität)

4. Bei der Korrelationsberechnung zwischen der Plasma-Viskosität aller Patienten und den unterschiedlichen laborchemischen Parametern stellte sich eine signifikant positive Korrelation heraus zur Konzentration der GOT, der GPT, der GLDH, des Gesamt-Proteins, des Fibrinogens, des Gamma-Globulins, der IgG und der Gamma-GT (Tab. 3).

	Plasmaviskosität (Gesamt-Kollektiv)	
GOT	$r = 0,58$	$p < 0,0005$
GPT	$r = 0,50$	$0,0005 < p < 0,0025$
γ -GT	$r = 0,47$	$0,0025 < p < 0,005$
GLDH	$r = 0,38$	$0,0125 < p < 0,025$
Gesamt-Protein	$r = 0,85$	$p < 0,0005$
Fibrinogen	$r = 0,68$	$p < 0,0005$
γ -Globulin	$r = 0,70$	$p < 0,0005$
Ig G	$r = 0,63$	$p < 0,0005$

Tab. 3: Korrelationen der Plasma-Viskosität zu den biochemischen Parametern (Gesamtkollektiv).

(r = Korr. Koeffizient, p = Signifikanz)

Die nähere Differenzierung dieser Berechnungen zeigte in der Gruppe III einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Plasma-Hyperviskosität und den Konzentrationen von GOT, Gesamt-Protein, Gamma-Globulin, IgG, NH_4 und Gamma-GT (Tab. 4).

	Plasma - Hyperviskosität (Pat. Nr. 19-37)	
GOT	$r = 0,47$	$0,0125 < p < 0,025$
Gesamt-Protein	$r = 0,60$	$0,0025 < p < 0,005$
γ -Globulin	$r = 0,71$	$p < 0,0005$
Ig G	$r = 0,61$	$0,0025 < p < 0,005$
NH_4	$r = 0,54$	$0,0125 < p < 0,025$
γ -GT	$r = 0,58$	$0,005 < p < 0,01$

Tab. 4: Korrelationen der Plasma-Hyperviskosität zu den biochemischen Parametern (Gruppe III).
(r = Korr. Koeffizient, p = Signifikanz)

In der Gruppe I zwischen der Plasma-Hypoviskosität und den Konzentrationen der Gesamt-Proteine und des Albumins. Für das Fibrinogen zeigte sich diesbezüglich keine ausreichende Signifikanz (Tab. 5).

	Plasma-Hypoviskosität (Pat. Nr. 1-6)	
Gesamt-Protein	$r = 0,95$	$0,0005 < p < 0,0025$
Fibrinogen	$r = 0,47$	$0,15 < p < 0,20$
Albumin	$r = 0,88$	$0,01 < p < 0,0125$

Tab. 5: Korrelationen der Plasma-Hypoviskosität zu den biochemischen Parametern (Gruppe I).
(r = Korr. Koeffizient, p = Signifikanz)

5. Beim gesamten Patientengut konnte das Gesamt-Protein, Fibrinogen und Gamma-Globulin, sowie innerhalb der Gamma-Globuline besonders das IgG als viskositätswirksamer Parameter bestätigt werden (45, 46) (Tab. 3).
6. Bei den 5 mit Kortison behandelten Patienten, die vor Therapiebeginn die höchsten Vollblut- und Plasma-Viskositätswerte und parallel dazu die ausgeprägtesten Störungen der Leberzellfunktion aufwiesen, war nach 4wöchiger Behandlung in jedem Fall eine Abnahme der Plasma-Hyperviskosität fast in den Normalbereich und eine Verbesserung der pathologischen Leberwerte zu sehen (Tab. 6).

Ebenso zeigten die gemessenen Vollblut-Viskositätswerte mit einer Ausnahme, einen deutlichen Rückgang (Tab. 6).

Nr	Pat	♀	Alter	Vollblutviskosität [cps] bei Schergrad 115 sec. ⁻¹			Hämatokrit NW: 32-48 Vol%			Plasmaviskosität 12,38 sec.			GOT 12 mU/ml			Ges.-Protein 65-86 g/l			Ig G 8-18 g/l			Fibrinogen 2-4 g/l			Normotest 70-130%			Cholinesterase 1900-3800 mU/ml		
				a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
1	K F	w	60	6,1	4,6	- 24,6	4,1	4,2		21,83	16,33	- 25	260	125	- 91	91,2	76,0	- 17	21,0	13,0	- 38,1	1,8	2,0	+ 11	58	7,0	+ 21	---	---	---
2	E R	w	61	6,0	4,4	- 26,7	4,2	4,3		20,60	15,46	- 25	75	11	- 85	84,4	75,8	- 10	28,0	16,7	- 40,4	1,8	2,0	+ 11	30	7,0	+ 133	1966	2026	+ 3
3	K St	w	48	4,3	4,6	+ 7,0	3,5	4,1		18,31	16,91	- 8	110	21	- 81	90,1	86,9	- 4	55,8	31,8	- 33,0	1,4	1,6	+ 14	39	6,1	+ 56	1405	1558	+ 11
4	A F	w	50	5,5	4,2	- 23,6	4,8	4,6		17,20	12,72	- 26	72	41	- 43	83,9	73,8	- 12	21,2	14,0	- 34,0	2,0	1,8	- 10	68	7,2	+ 6	2925	2644	- 10
5	L S	m	39	5,4	4,0	- 25,9	4,6	4,5		17,01	14,08	- 17	83	24	- 71	76,1	69,2	- 9	20,9	14,0	- 33,0	2,1	2,0	- 5	54	6,7	+ 24	1870	3159	+ 69

a) Werte vor Therapiebeginn

b) Werte 4 Wochen nach Kortikoidtherapie

c) Prozentuale Änderung der Werte zwischen a und b

Tab. 6: Veränderungen der rheologischen und biochemischen Parameter bei Patienten mit chronisch-aggressiver Hepatitis während einer Kortison-Therapie.

Ein Einfluß des Kortisons auf die Plasma- und Vollblut-Viskosität in-vitro konnte ausgeschlossen werden.

Hierzu wurde in Vorversuchen 0,5 mg sowie 5 mg wasserlösliches Kortison pro 100 ml Volumen, Plasma und Vollblut zugesetzt und nach 6-stündiger Einwirkungszeit die Vollblut- und Plasma-Viskosität mit der vorher beschriebenen Methodik bestimmt.

Bei der näheren Differenzierung der gefundenen Werte fällt auf, daß bei diesen Patienten überwiegend die IgG-Konzentration und davon abhängig die Gesamt-Protein-Konzentrationen für den Rückgang der Plasma-Hyperviskosität verantwortlich ist, während die Konzentration des Fibrinogens unverändert bleibt.

E. DISKUSSION

=====

1. Methodik

Da in dieser Arbeit schwerpunktmäßige Aussagen zu rheologischen Parametern gemacht werden, erscheint eine kritische Beurteilung der Viskositäts-Meßmethoden notwendig.

Auf Kapillar-Viskosimeter braucht man, hinsichtlich ihrer Meßgenauigkeit, besonders in der Anordnung des Harkness-Gerätes, nicht weiter einzugehen, da die exakte Reproduzierbarkeit der Meßbedingungen aus der Literatur bekannt ist (25) und durch regelmäßige Überprüfung des eigenen Gerätes mit einer Eichlösung bestätigt werden konnte.

Anders verhält es sich mit dem Platte-Kegel-Viskosimeter, bei dem aufgrund der hochempfindlichen Präzisionsteile regelmäßig mit einem Eichöl die Schergrade überprüft und neu eingestellt werden mußten (86). Dabei ergab sich, entgegen den Angaben der Herstellerfirma, daß die Reproduzierbarkeit der Meßbedingungen um so schlechter ist, je niedriger die Schergrade liegen. Messungen, die bei einem Schergrad von unter 46 sec^{-1} durchgeführt wurden, konnten daher im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung nicht ausgewertet werden. Ähnliche Vorbehalte gelten für Schergrade über 115 sec^{-1} , bei denen zwar Vollblut-Viskositätsmessungen technisch durchführbar sind, die Registrierung dabei jedoch zu ungenau wird. Dies war sowohl bei den durchgemessenen Eichölen, erst recht aber beim Vollblut festzustellen, so daß die Messungen auf Grund dieser Erfahrungen auf die Schergrade 46 und 115 sec^{-1} beschränkt werden mußten. Die Ergebnisse, die bei diesen Schergeschwindigkeiten gefunden wurden, und deren Aussagen, müssen zunächst auf ihre Übertragbarkeit auf in-vivo Verhältnisse überprüft werden.

Legt man dazu die bekannten Daten über Druckabfall und Dimension der Körpergefäße zugrunde, so ergibt sich eine Zunahme der Schergeschwindigkeit von der Aorta bis zu den

Kapillaren und danach ein ausgeprägter Abfall im Bereich der Venolen auf Werte unter 50 sec^{-1} (66). Da die, in dieser Arbeit, zur Messung verwendeten Schergeschwindigkeiten, insbesondere diejenige von 46 sec^{-1} die Verhältnisse im Bereich der Mikrozirkulation repräsentieren (75), sind die festgestellten Unterschiede weitgehend auf in-vivo Verhältnisse übertragbar und es ist sogar zu erwarten, daß sich diese Unterschiede erst recht bei noch niedrigeren Schergeschwindigkeiten auswirken (14, 15, 16, 66, 84).

2. Rheologische Parameter und Mikrozirkulation

Abb. 1 zeigt die bisher bekannten Zusammenhänge zwischen der Vollblut-Viskosität und den viskositätswirksamen Parametern (46, 66, 79, 85).

Für klinische Belange sind besonders die Plasma-Viskosität und der Hämatokrit in ihrer Wirksamkeit auf die Vollblut-Viskosität bedeutungsvoll (66).

Dabei muß man darauf hinweisen, daß sich Vollblut-Viskositätswerte nur bei konstantem Hämatokrit vergleichen lassen und daher der geringe Viskositätsanstieg bei Patient Nr. 3 in der mit Kortison behandelten Gruppe, falsch-positiv ist, da ein gleichzeitiger Anstieg des Hämatokrits erfolgte.

Auch die, in diesen Untersuchungen gefundenen, signifikanten Korrelationen des Gesamt-Proteins, des Fibrinogens und des IgG mit der Plasma-Viskosität zeigen, daß bei Lebererkrankungen vorwiegend Plasmabestandteile für die Hyperviskosität verantwortlich zu sein scheinen.

Ob zusätzlich wie beim Diabetes mellitus und der Sichelzellanämie Veränderungen der Erythrozyten-Form auch bei Lebererkrankungen eine Rolle spielen, kann erst nach Entwicklung zusätzlicher Meßmethoden untersucht werden (12, 54, 58).

Es ist aber bekannt, daß großmolekulare Proteine wie z. B. die bei Lebererkrankungen vermehrten IgG, die Verklumpungstendenz der Erythrozyten ebenso erhöhen wie das Fibrinogen,

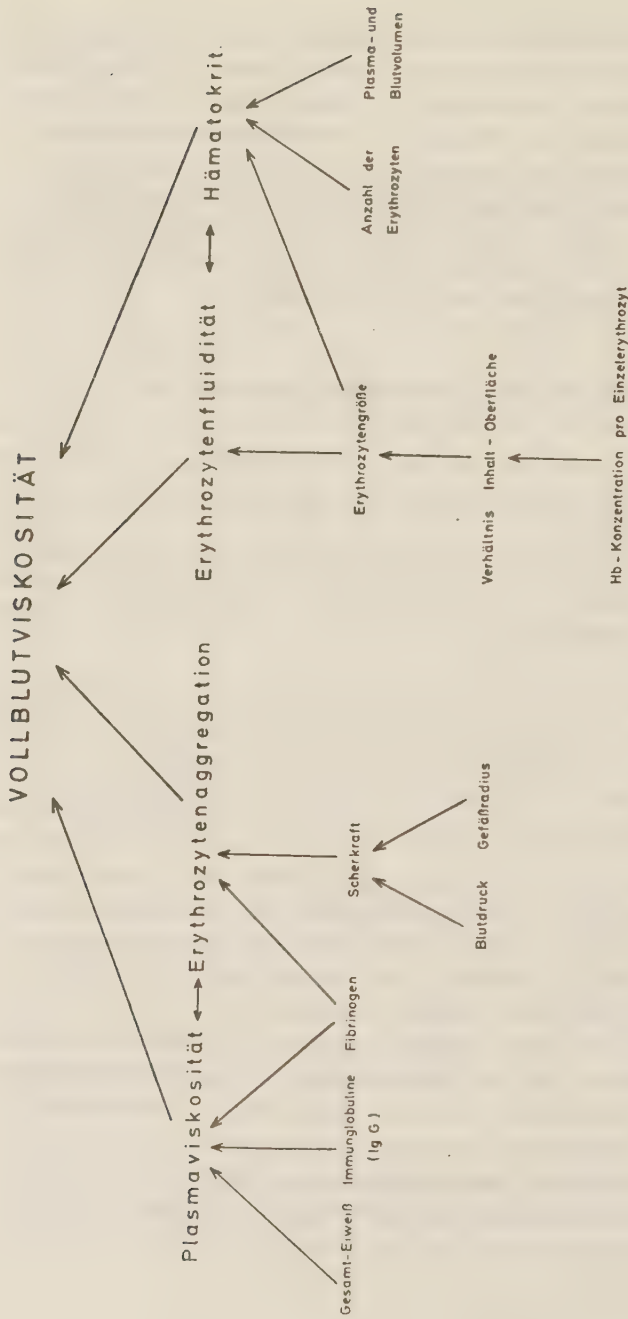


Abb. 1: Zusammenhänge zwischen viskositätswirksamen Parametern.

das zusätzlich noch als Vermittler der Aggregatbildung fungiert (53, 65, 71).

Die durch die erwähnten Parameter veränderten Fließeigenschaften des Blutes können führen (47):

- 1. Zu einer Einstrombehinderung in das Kapillargebiet der Leber als Folge des niedrigen strömungswirksamen Druckgradienten.
- 2. Zu einer Durchstrombehinderung durch die verlangsamte Fließgeschwindigkeit, als Folge der Aggregatbildung und der veränderten Erythrozyten-Fluidität.
- 3. Zu einer Ausstrombehinderung als Folge der verminderten Scherkräfte in den nachgeschalteten Gefäßen (Viskositäts-erhöhung).

3. Das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz

Nach dem Gesetz von Hagen und Poiseuille hängt das Strom-Zeit-Volumen überwiegend vom Gefäßradius und daneben von Perfusionsdruck-Amplituden der betreffenden Flüssigkeit ab.

Seine Anwendbarkeit auf die menschlichen Gefäße (65) ist von folgenden Voraussetzungen abhängig:

- 1. Die Gefäßwand muß benetzbar sein. Dies trifft für Blut zu.
- 2. Es muß laminare Strömung bestehen, d. h., alle Flüssigkeitsteilchen bewegen sich ausschließlich parallel zur Gefäßachse. Diese Bedingung erfüllt der menschliche Kreislauf mit Ausnahme des Herzens selbst und des Anfangsteils der Aorta.
- 3. Die Viskosität muß konstant sein, wobei diese Voraussetzung nur bei homogenen oder Newtonschen Flüssigkeiten, wie z. B. dem Blutplasma, gegeben ist, die eine lineare Abhängigkeit von Druck- und Stromstärke zeigen und von der Temperatur abhängig sind. Dies trifft nicht für die heterogenen, nicht Newtonschen Flüssigkeiten, wie z. B. Vollblut, zu, die sich durch variable Visko-

sität und pseudoplastisches Verhalten auszeichnen. Die rheologischen Besonderheiten des Blutes bestehen darin, daß es sich bei hohen Fließgeschwindigkeiten annähernd wie eine Newtonsche Flüssigkeit verhält, bei niedrigen Fließgeschwindigkeiten hingegen ein pseudoplastisches und im Bereich der Prästase ein plastisches Verhalten vorliegt (15, 45, 84). Zur Charakterisierung dieser Eigenschaften sind daher Messungen bei unterschiedlichen, möglichst niedrigen, Schergraden notwendig. Dabei spielt besonders die kritische Schergeschwindigkeit von 50 sec^{-1} eine Rolle, da unterhalb dieser Marke die für das Blut typische Erscheinung der Strukturviskosität auftritt, d. h., daß sich einzelne Erythrozyten zusammenlagern, während die Mehrzahl der roten Blutkörperchen noch fließt, wohingegen bei weiterem Rückgang der Schergeschwindigkeit sich immer mehr Erythrozyten zusammenlagern und damit das pseudoplastische Verhalten bewirken (15, 16).

Erythrozyten-Aggregate, sind den viskoelastischen Systemen zuzurechnen. Sie kehren nach Deformation durch kurzdauernde Krafteinwirkung in ihre ursprüngliche Form zurück, bei langdauernder Krafteinwirkung hingegen zerfließen sie (59, 65).

- 4. Die Radien müssen konstant sein. Dies ist bei dehnbaren Gefäßen ebensowenig gegeben wie bei kontraktile. Das bedeutet, daß in einem Gefäßsystem, welches einerseits in der Lage ist, durch Radiusveränderungen zu reagieren und in dem andererseits ausreichende Blutdruckdifferenzen eine irreversible Aggregatbildung durch Aufschörung verhindern können, die Viskosität eine untergeordnete Rolle spielt. Erst wenn z. B. die Peripherie eines Gefäßsystems maximal weitgestellt ist, oder durch arteriosklerotische Wandveränderungen nicht mehr reagiert oder eine Querschnittsveränderung aus anatomischen Gründen von vornherein ausgeschlossen ist und zusätzlich nur geringe Druckdifferenzen auftreten, ist die Viskosi-

tät der Parameter, der das Strom-Zeit-Volumen entscheidend beeinflussen kann. Unter diesen Bedingungen kann nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz der Quotient aus $\frac{p \cdot r^4}{8 \cdot l}$ als Konstante angesehen werden, so daß sich das Strom-Zeit-Volumen umgekehrt proportional zur Viskosität verhält. Mit anderen Worten: In diesem Fall kann nur eine Viskositätssenkung eine Verbesserung des Durchflusses bewirken.

Insgesamt gesehen, kann also das Hagen-Poiseuillesche Gesetz, mit den genannten Einschränkungen, auf Vollblut angewendet werden.

Die zuletzt erwähnten Voraussetzungen können weitgehend auf das Gefäßsystem der Leber übertragen werden, das im wesentlichen durch das portale Niederdrucksystem versorgt wird und dessen Sinusoide keine Lumenänderung erfahren können (73).

In erhöhtem Maße trifft dies für die erkrankte Leber zu, deren Gefäßstrukturen durch irreversible Bindegewebsbildung erst recht nicht in der Lage sind, sich veränderten Druck- und Flußverhältnissen anzupassen (1). Zur Korrektur dieser hämodynamisch insuffizienten Situation hat nach RAPPAPORT die zusätzliche arterielle Blutversorgung der Leber die Aufgabe, im Bereich der Sinusoide sowohl durch Druck- und Flußerhöhung als auch vermehrtes Sauerstoffangebot einen Ausgleich herbeizuführen (55). Man kann somit annehmen, daß besonders im Bereich der Mikrozirkulation der Leber, Einstrom, Durchstrom und Ausstrom durch die Fließeigenschaften des Blutes entscheidend verändert werden können (5, 47, 75, 87).

Da bekanntermaßen der Kontakt der Leberzelle (über den proteinpermeablen Disse'schen Raum) mit dem in den Sinusoiden strömenden Blut fast ausschließlich mit dem randständigen Plasma stattfindet und nicht mit der im Zentrum des Lumens befindlichen Erythrozytensäule, erlangt die Fließeigenschaft des Plasmas in diesem Zusammenhang besondere Bedeutung, denn die Leberzelleistung hängt ganz entscheidend vom An- und

Abtransport nicht nur der notwendigen bzw. toxischen Stoffwechselprodukte, sondern auch des physikalisch gelösten Sauerstoffs ab, der im Plasma transportiert wird (5, 36). Eine Verschlechterung des Plasmaflusses könnte daher eine Störung der Zellversorgung erwarten lassen (7).

4. Veränderung der Fließeigenschaft durch Kortison

Die hier dargestellten Ergebnisse, nämlich der auffällige Zusammenhang zwischen den schlechten Fließeigenschaften des Blutes und ausgeprägten Leberzell-Funktionsstörungen sowie deren Rückgang unter einer Kortison-Medikation, weisen der erhöhten Viskosität eine offensichtlich nicht unerhebliche Rolle bei der Aufrechterhaltung bzw. Progredienz einer chronischen Leberentzündung zu (51, 56).

Obwohl diese Zusammenhänge erst bei 5 Patienten ermittelt wurden, läßt sich die Frage, ob die Hyperviskosität zur weiteren Charakterisierung der chronisch-aggressiven Hepatitis herangezogen werden kann und möglicherweise als Indikation für eine Kortison-Therapie sinnvoll erscheint, wohl positiv beantworten.

Die primären Ursachen einer Leberentzündung, die hier nicht diskutiert werden sollen, sind natürlich in einem anderen Bereich zu suchen (51, 52, 55). Immerhin sind bei Schockzuständen unterschiedlicher Genese, bei denen mikrozirkulatorische Störungen durch veränderte rheologische Parameter bekannt sind, entzündliche Mitreaktionen der Leber gefunden worden (36, 70).

5. Portale Hypertension

Ein weiteres auffälliges Ergebnis bestand in der Feststellung, daß bei den untersuchten Patienten, die in Gruppen nach der Viskositäts-Abnahme eingeteilt wurden, eine, dieser Verminderung parallele, Zunahme der portalen Hypertension von diskreten laparoskopischen Zeichen bis hin zum Auftreten

von ausgeprägten Oesophagusvarizen als Ausdruck eines portocavalen Kollateral-Kreislaufs gekennzeichnet war.

Als Ursachen der portalen Hypertension und der daraus resultierenden Ausbildung eines portocavalen Umgehungs-Kreislaufs werden heute einerseits die postsinusoidale Widerstandserhöhung infolge Kompression von intrahepatischen Lebervenenäste durch knotige Regenerate, andererseits die Einschränkung der perizentralen Strombahn durch Sinusoidverödung, also einer Querschnittsverminderung des venösen Abflusses, angesehen (42, 43, 64).

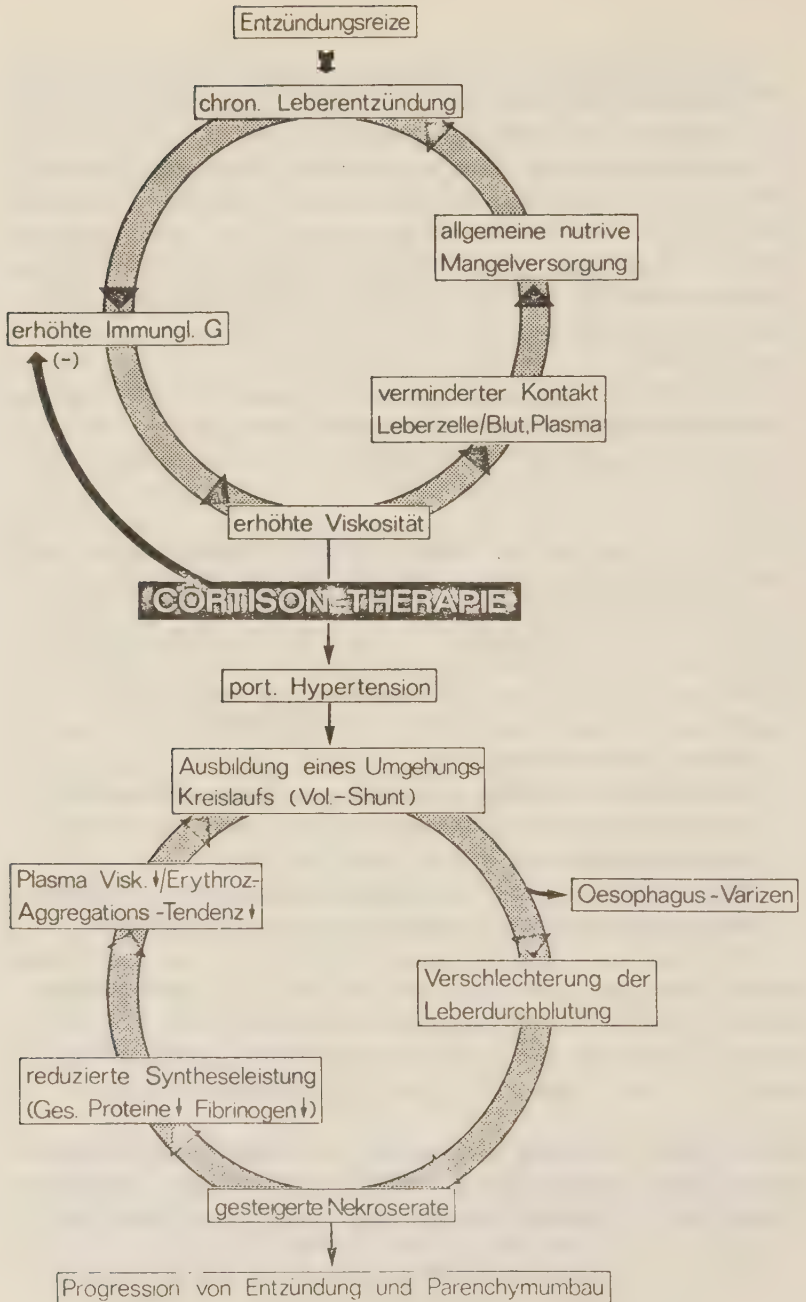
Es muß daher im folgenden diskutiert werden, ob die hier dargestellten Ergebnisse rein zufälliger Art sind, oder ob die portale Hypertension u. a. auch Folge der Hyperviskosität ist.

RAPPAPORT gelang es im Tierexperiment, durch Infusion einer Fettemulsionslösung, die eine schlechte Fließeigenschaft hatte, innerhalb von 3 Tagen eine portale Hypertension auszulösen (56). Er fand dabei, mittels in-vivo Transillumination:

1. Fortschreitende Ausbildung von Mikrothromben und Blut-
sludge in den Sinusoiden,
2. zusätzliche Einengung derselben durch ödematös geschwol-
lene Parenchymzellen und Aussparung großer Teile der
randständigen Azini von der Zirkulation,
3. Überfüllung der Leber mit Blut, das die Sinusoide nicht
mehr passieren konnte und sich vor der Leber staute.

GELIN konnte in einem ähnlichen Versuch, mit hochviskösem Dextran sowohl eine Perfusionsminderung als auch eine portale Druckerhöhung, mit niederviskösem Dextran eine Auflösung von intrasinusoidalen Erythrozyten-Aggregaten erreichen (20).

Es ist daher durchaus vorstellbar, daß nicht nur die umgebaute Gefäßarchitektonik der Leber, sondern auch die Hyperviskosität des Blutes am Zustandekommen der portalen Hyper-



tension beteiligt ist und damit an der Ausbildung eines Umgehungskreislaufes parallel zum Fortschreiten der portalen Druckerhöhung.

Kommt es durch die Kompensatorische Kollateralisation dann zu einem ausreichenden Volumenshunt, so bedeutet dies eine weitere Verschlechterung der Leberdurchblutung und hält den progressiven Parenchymbau aufrecht. Folgeerscheinung ist unter anderem eine reduzierte Syntheseleistung, die ihren Ausdruck in der verminderten Produktion und Serumkonzentration der Gesamt-Proteine und hiervon besonders des Fibrinogens findet. Die dadurch bedingte Viskositätssenkung des Plasmas und abnehmende Aggregationstendenz der Erythrozyten aber (fibrinogenfreies Blut verliert seine thixotrope Eigenschaft!) erleichtern und fördern die weitere Ausbildung des Umgehungskreislaufes, bis hin zur Ausbildung von Oesophagusvarizen.

Der Circulus vitiosus ist in dieser Situation irreversibel geschlossen (72, 75, 79, 83).

6. Klinische Schlußfolgerungen

Unter den erwähnten Voraussetzungen scheint es vom therapeutischen Gesichtspunkt bezüglich einer chronisch-aggressiven Hepatitis unumgänglich, die Hyperviskosität und damit die Entzündungserscheinungen vor der Ausbildung eines Kollateralkreislaufs zur Normoviskosität zurückzuführen. In diesem Fall könnte ein Fortschreiten zur Zirrhose verhindert werden.

Der Rückgang der Viskosität parallel zum zunehmenden Umgehungskreislauf muß dagegen eher als prognostisch ungünstiges Zeichen angesehen werden, da jetzt die Verbesserung der Fließeigenschaft des Blutes nur noch eine Vergrößerung des Shuntvolumens bewirken kann.

Abb. 2: Auswirkungen von Viskositätsveränderungen bei der chronisch-aggressiven Hepatitis und der mögliche Einfluß des Kortisons auf die Krankheitsentwicklung.

Nicht unerwähnt sollten die bekannten klinischen Erscheinungen bei der ausgeprägten Leberzirrhose bleiben, wie die arterielle Sauerstoffuntersättigung, die Verminderung des peripheren Widerstandes und das erhöhte Herzzeitvolumen (21, 68). Als Ursache des erniedrigten arteriellen Sauerstoffdruckes, wird von den meisten Untersuchern eine venöse Beimischung durch intrapulmonale arteriovenöse Anastomosen angenommen, wobei die Frage noch strittig ist, ob diese venöse Beimischung in der Lunge, durch Eröffnung bereits präformierter oder durch Neubildung von arteriovenösen Kurzschlüssen zustande kommt (21, 68). Diesbezüglich wurde die Wirksamkeit einer bisher nicht identifizierten vasoaktiven Substanz postuliert, wobei außer reduziertem Ferritin auch Bradykinin und Histamin als effektive biochemische Verbindungen vermutet wurden (2).

Die Hypoviskosität bei ausgeprägter Leberzirrhose könnte als ursächlicher Parameter sowohl die Eröffnung präformierter intrapulmonaler Anastomosen und damit den erniedrigten arteriellen Sauerstoffdruck, als auch die Erniedrigung des peripheren Widerstandes und die Erhöhung des Herzzeitvolumens erklären. Diese Annahme scheint durch die Ergebnisse der Arbeit wohl begründet, bedarf jedoch weiterer Abklärung durch künftige Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven.

Auch die bei Zirrhosekranken, im Vergleich zu Normalpersonen, wesentlich geringere Myokardinfarkt-Rate, ist ein weiteres Phänomen (29, 35), das mit der herabgesetzten Viskosität in Zusammenhang gebracht werden könnte.

F. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Bei Viskositätsuntersuchungen an 37 Leberkranken, konnten im Vergleich zu einem entsprechenden Normalkollektiv, 3 Untersuchungsgruppen mit verschiedenen Viskositätswerten, unterschiedlichen Lebererkrankungen zugeordnet werden.

In der Gruppe mit einer erniedrigten Viskosität fanden sich überwiegend Zirrhosekranke mit ausgeprägter portaler Hypertension und Oesophagusvarizen.

In der Gruppe mit einer normalen Viskosität (Normoviskosität), befanden sich überwiegend Patienten mit inaktiver Leberzirrhose ohne bzw. mit nur beginnender portaler Hypertension.

Eine erhöhte Plasma-Viskosität (Hyperviskosität) zeigten vor allem Patienten mit aktiver Leberzirrhose und Patienten mit chronisch-aggressiver Hepatitis.

Als Ursache der Plasma-Viskositätsveränderungen waren die Konzentration der Gesamt-Proteine und innerhalb der Proteine das Fibrinogen und das IgG als viskositätswirksame Parameter verantwortlich.

Bei näherer Differenzierung zeigte sich, daß die erhöhte Viskosität durch eine Konzentrationszunahme überwiegend des IgG, die Hypoviskosität durch den Rückgang der Fibrinogenkonzentration verursacht wurden.

Die Patientengruppe, die sich durch eine Hyperviskosität auszeichnete, hatte außerdem erhöhte Serumkonzentrationen der GOT und GPT sowie der GLDH, ein Ausdruck der gestörten Zellintegrität. Die beeinträchtigte Syntheseleistung der Leberzelle zeigte sich bei diesen Patienten durch eine erniedrigte Serumkonzentration des Albumins.

Die Zusammenhänge zwischen den rheologischen Parametern und ihren Auswirkungen auf die gestörte Mikrozirkulation und

Sauerstoffversorgung sowie den Folgen der Leberfunktionseinschränkung werden diskutiert.

Zusätzlich wurden bei 5 Patienten mit einer chronisch-aggressiven Hepatitis vom Typ II b und entsprechend erhöhter Viskosität, unter einer Kortisontherapie, parallel zum Rückgang der Plasma-Viskosität (verursacht durch einen Konzentrationsabfall des IgG), eine Normalisierung der Serumtransaminasen, sowie eine Verbesserung der Syntheseleistung der Leberzelle gesehen.

Weiterhin wird erörtert, ob die Hyperviskosität zur zusätzlichen Charakterisierung der chronisch-aggressiven Hepatitis herangezogen werden kann und als Indikation für eine Kortisontherapie sinnvoll erscheint.

Es wird darauf hingewiesen, daß die Rückführung einer entzündlich erhöhten Viskosität in den Normalbereich vor Ausbildung eines portocavalen Umgehungskreislaufes als therapeutisches Prinzip Erfolg verspricht, während der zunehmende Viskositätsabfall parallel zur Kollateralisation eine irreversible und prognostisch ungünstige Situation darstellt.

G. LITERATURVERZEICHNIS

=====

- 1) BALASZ, M. Elektronenmikroskopische Unter-
S. VARKONYI und suchungen in Fällen von chronisch-
J. JUHASZ aggressiver Hepatitis.
Acta Hepato-Gastroenterol. 20, 399
(1973).

- 2) BALTZER, G. Sauerstoffuntersättigung und ver-
H. ARNDT und änderte Hämodynamik bei Leberzirrhose.
G. A. MARTINI Klin. Wschr. 51, 1033 (1973).

- 3) BERGMAYER, H. U. Methoden der enzymatischen Analyse,
Bd. I und II.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr.
(1970).

- 4) BOLLINGER, A. Vollblutviskosität bei verschiedenen
E. LÜTHY und Schergeschwindigkeiten und ihre Be-
E. JENNY einflussung durch niedermolekulares
Dextran.
Klin. Wschr. 45, 939 (1967).

- 5) BRANEMARK, P.-J. Pathophysiologie der Mikrozirku-
lation und ihre Beziehung zu meta-
bolischen Veränderungen.
In: Schock, Stoffwechselveränderun-
gen und Therapie (Hrsg.): W. E.
Zimmermann und J. Staib), S. 33
Schattauer, Stuttgart/New York
(1970).

- 6) CLAUSS, A. Gerinnungsphysiologische Schnell-
methode zur Bestimmung des Fibrino-
gens.
Acta haemat. 17, 237 (1957).

- 7) COHN, J. N., Hepatic Blood Flow in Alcoholic
J. N. KHATRI, Liver Disease.
R. J. GROSZMANN and Amer. J. Med. 53, 704 (1972).
B. KOTELANSKI

- 8) CZOK, R. und Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und
W. LAMPRECHT D-Glycerat-2-phosphat.
In: Methoden der enzymatischen
Analyse (Hrsg.: H. U. Bergmeyer),
S. 1407.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr.
(1970).

- 9) DA FONSECA-
WOLLHEIM, F. Bedeutung von Wasserstoffionenkon-
zentration und ADP-Zusatz bei der
Ammoniakbestimmung mit Glutamat-
dehydrogenase.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 10,
421 (1973).
- 10) DA FONSECA-
WOLLHEIM, F. Direkte Plasmaammoniakbestimmung
ohne Enteiweißung.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 10,
426 (1973).
- 11) DE GROOTE, U.,
P. DESMET,
G. GEDIGK,
H. KORB,
H. TOPPE,
H. P. POULSEN,
H. P. SCHEUER,
M. SCHMID,
H. THALER,
J. KELINGER und
W. WEPLER A Classification of chronic hepa-
titis.
Lancet II, 626 (1968).
- 12) DINTENFASS, L. A Preliminary Outline of the
Blood High Viscosity Syndromes.
Arch. intern. Med. 118, 427 (1966).
- 13) DINTENFASS, L. Microrheology of blood in health
and disease.
In: Proc. 5th Int. Congr. on
Rheology, Vol. 2 (S. Onogi, ed.),
p. 27.
University of Tokyo Press and
University Park Press, Tokyo (1970).
- 14) EHRLY, A. M. Verbesserung der Fließeigenschaften
des Blutes: Ein neues Prinzip zur
medikamentösen Therapie chron. peri-
pherer arterieller Durchblutungs-
störungen.
Vasa (Journal for Vascular Diseases)
Supplementum 1 (1973).
- 15) EHRLY, A. M. Untersuchungen über die Senkung der
Strukturviskosität menschlichen
Blutes auf die Therapie angiologi-
scher Erkrankungen, unter beson-
derer Berücksichtigung der Blutlipide.
Habilitationsschrift, Frankfurt/M.
(1969).

- 16) EHRLY, A. M. und H. E. MÜLLER Aggregation und Desaggregation von Erythrozyten.
Acta haemat. 36, 323 (1966).
- 17) EISENBURG, J. Diagnostische Interpretation von Serumenzym-Veränderungen bei Lebererkrankungen.
Fortschr. Med. 86, 849 u. 903 (1968).
- 18) ELLMAN, G. L., K. D. COURTNEY, V. ANDRES Jr. and R. M. FEATHERSTONE A new and rapid colorimetric determination of Acetylcholinesterase activity.
Biochem. Pharmacol. 7, 88 (1961).
- 19) GEIGY, J. R. (AG) Wissenschaftliche Tabellen.
Documenta Geigy, Basel (1969).
- 20) GELIN, L.-E. and W. C. SCHOENMAKER Hepatic blood flow and microcirculatory alteration induced by dextran of high and low viscosity.
Surgery 49, 713 (1961).
- 21) GEORG, J., N. TYGSTRUP, K. MELLEMGAAARD and K. WINKLER Venoarterial Shunts in Cirrhosis of the liver.
Lancet I, 852 (1960)
- 22) GLEICHMANN, E. und H. DEICHER Quantitative Immunglobulin-Bestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten. I.: Normalwerte und Untersuchungen im Verlauf der akuten Hepatitis.
Klin. Wschr. 46, 171 (1968).
- 23) GLEICHMANN, E., W. WEPLER, P. OTTO und H. DEICHER Quantitative Immunglobulin-Bestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten. III.: Korrelation zur Entzündungsreaktion im histologischen Bild.
Acta hepato-splenol. 17, 255 (1970).
- 24) HARDISTY, R. M. and J. C. MACPHERSON One-stage factor VIII assay and its use on venous and capillary plasma.
Thromb. Diath. Haemorrh. 7, 215 (1962).
- 25) HARKNESS, J. A new instrument for the measurement of plasma-viscosity.
Lancet II, 280 (1963).

- 26) HARTERT, H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. Klin. Wschr. 26, 577 (1948).
- 27) HEENE, D. L. und H. G. LASCH Leistungsfähigkeit und Grenzen der Labordiagnostik diffuser intravasculärer Gerinnungsprozesse. Internist 14, 154 (1973).
- 28) HOHORST, H. J. L-Lactat, Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und NAD. In: Methoden der enzymatischen Analyse (Hrsg.: H. U. Bergmeyer), S. 1425. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1970).
- 29) HOWELL, W. L. and W. C. MANION The Low Incidence of Myocardial Infarction in Patients with Portal Cirrhosis of the Liver. Amer. Heart J. 60, 341 (1960).
- 30) JENDRASSIK, L. und P. GROF Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Bilirubins. Biochem. Ztschr. 297, 81 (1938).
- 31) KAPPELER, R. Das Verhalten von Faktor V im Serum unter normalen und pathologischen Bedingungen. Z. Klin. Med. 153, 103 (1955).
- 32) KARMEN, A., F. WROBLEWSKI and J. S. LA DUE Transaminase Activity in Human Blood. J. Clin. Invest. 34, 126 (1955).
- 33) KARMEN, A. A Note on the Spektrophotometric Assay of Glutamic Oxalacetic Transaminase in Human Blood Serum. J. Clin. Invest. 34, 131 (1955).
- 34) KAUNITZ, H. und H. KMENT Über die relative Viscosität des Blutserums bei lebergesunden und leberkranken Menschen und ihre Beziehungen zum Eiweißgehalt und dessen Fraktionen. Z. klin. Med. 131, 285 (1937).
- 35) KELLOGG, F. and J. R. GOODMAN Viscosity of blood in myocardial infarction. Circulat. Res. 8, 972 (1960).

- 36) KESSLER, M.,
M. THERMANN,
H. LONG,
W. HARTEL und
H. SCHNEIDER
O₂-Versorgung lebenswichtiger Organe
im Schock mit besonderer Berücksich-
tigung der Leber.
In: Schock, Stoffwechseleränderungen
und Therapie (Hrsg.: W. E. Zimmer-
mann und J. Staib), S. 117.
Schattauer Stuttgart/New York
(1970).
- 37) KOHN, J.
A cellulose acetat supporting me-
dium for zone electrophoresis.
Clin. Chim. Acta 2, 297 (1957).
- 38) KROSCHE, H. und
U. LEEDER
Rheoviskosimetrische Untersuchungen
zum Hyperviskositätssyndrom des
Blutes.
Z. inn. Med. 24, 449 (1969).
- 39) LANDON, J.,
J. K. FAWCETT and
V. WYNN
Blood pyruvate concentration measured
by a specific method in control
subjects.
J. clin. Path. 15, 579 (1962).
- 40) LAUDAHN, G.
Fermentaktivitäten und Konzentration
von Stoffwechselzwischenprodukten
im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten.
Klin. Wschr. 37, 850 (1959).
- 41) LEONHARDT, H. und
H. J. BUNGERT
Plasmaviskosität und portale Hyper-
tension bei Leberzirrhosekranken.
Klin. Wschr. 51, 1043 (1973).
- 42) LIEHR, H.,
M.-H. HÖRDER und
K. MERSCH-BAUMERT
Hämostasestörungen bei Leberzirrhose.
Acta hepato-splenol. 18, 166 (1971).
- 43) LIEHR, H.,
M. GRÜN,
H. THIEL und
R. ROST
Hämodilution und Hyperzirkulation
als Kompensationsmechanismus redu-
zierter portaler Leberdurchblutung
bei portaler Hypertension.
Z. Gastroent. 11, 391 (1973).
- 44) MANCINI, G.,
A. O. CARBONARA and
J. F. HEREMANS
Immunochemical quantitation of
antigens by single radial immuno-
diffusion.
Immunochem. 2, 235 (1965).
- 45) MAYER, G. A.
Relation of the Viscosity of Plasma
and Whole Blood.
Amer. J. clin. Path. 45, 273 (1966).
- 46) MAYER, G. A.,
J. FRIEDRICH,
J. NEWELL and
J. SZIREK
Plasma Components and Blood Viscosity.
Biorheology 3, 177 (1966).

- 47) MESSMER, K. and H. SCHMID-SCHÖNBEIN Hemodilution, Theoretical and Clinical Application.
S. Karger, Basel (1971).
- 48) MESSMER, K., L. SUNDER-PLASSMANN, W. P. KLOEVEKORN und K. WOLPER Circulatory significance of hemodilution: Rheological changes and limitations.
Advanc. Microcir. 4, 1 (1972).
- 49) NAGEL, W., F. WILLIG und F. H. SCHMIDT Über die Aminosäurearylamidase- (sog. Leucinaminopeptidase)-Aktivität im menschlichen Serum.
Klin. Wschr. 42, 447 (1964).
- 50) OWREN, P. A. Normotest in liver diseases.
Farmakoterapi 25, 46 (1969).
- 51) PAUMGARTNER, G. Indikation und Durchführung der immunsuppressiven Therapie bei chronischer Hepatitis.
Schweiz. med. Wschr. 103, 158 (1973).
- 52) POPPER, H. The Problem of Hepatitis.
Amer. J. Gastroent. 4, 335 (1971).
- 53) POPPER, H. Die chronische Hepatitis.
Internist 1, 8 (1966).
- 54) PRUZANSKI, W. and I. G. WATT Serum Viscosity and Hyperviscosity Syndrome in IgG-Myeloma.
Ann. int. Med. 77, 853 (1972).
- 55) RAND, P. W., N. BARKER and E. LACOMBE Effects of plasma-viscosity and aggregation on whole blood viscosity.
Amer. J. Physiol. 218, 681 (1970).
- 56) RAPPAPORT, A. M. The Microcirculatory Hepatic Unit.
Microvasc. Res. 6, 212 (1973).
- 57) RAPPAPORT, A. M., M. KNOBLAUCH, R. G. BLACK and S. OHIRA Hepatic Microcirculatory Changes Leading to Portal Hypertension.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 170, 48 (1970).
- 58) REINER, N. and H. L. CHEUNG Fibrinogen.
In: Standard Methods of Clinical Chemistry (D. Seligon, ed.), p. 114. Academic Press New York/London (1961).
- 59) REPLOGLE, R. L., H. J. MEISELMAN and E. W. MERILL Clinical Implications of Blood Rheology Studies.
Circulation 36, 148 (1967).

- 60) ROBERTS, H. R. and A. J. CEDERBAUM The Liver and Blood coagulation: Physiology and Pathology. Gastroenterology 63, 297 (1972).
- 61) SAILER, D., W. GRABNER und G. BERG Das quantitative Verhalten der Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) bei chronischen Lebererkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 98, 1559 (1973).
- 62) SCHMIDT, E. Glutamat-Dehydrogenase. In: Methoden der enzymatischen Analyse (Hrsg.: H. U. Bergmeyer), S. 607. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1970).
- 63) SCHMIDT, E. und F. W. SCHMIDT Enzymbestimmungen im Serum bei Lebererkrankungen. Enzym. biol. clin. 3, 1 (1963).
- 64) SCHMIDT, E. und F. W. SCHMIDT Gamma-Glutamyl-Transpeptidase. Dtsch. med. Wschr. 98, 1572 (1973).
- 65) SCHMID, M. Leberzirkulation. In: Klinische Pathophysiologie (Hrsg.: W. Siegenthaler), S. 744. Thieme Stuttgart (1973).
- 66) SCHMID-SCHÖNBEIN, H. Die Viskosität des Blutes und das Gesetz von Hagen und Poiseuille. In: Physiologie des Menschen, Bd. 3: Herz und Kreislauf (Hrsg.: O. H. Gauer, K. Kramer und R. Jung), S. 181. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1972).
- 67) SCHMID-SCHÖNBEIN, H. Normale Fließeigenschaften des Blutes und deren krankhafte Veränderungen. Schweiz. med. Wschr. 101, 1766 (1971).
- 68) SCHWAB, M., R. SCHRÖDER, Th. u. W. DISSMANN, P. HEIMBURG, U. HÜTTEMANN und K. P. SCHÜREN Venöse Beimischung und Lungenkreislauf bei Leberzirrhose. Klin. Wschr. 41, 469 (1963).
- 69) SHANBERGE, J. N., T. MATSUOKA and H. FUKUI A simple method for the preparation of a substrate for a one-stage factor V assay. Tech. Bull. Reg. Med. Technol. 37, 67 (1967).

- 70) SHERLOCK, Sh. Krankheiten der Leber und Gallenwege.
J. F. Lehmann München (1965).
- 71) SOMER, T. The viscosity of blood, plasma and
serum in dys- and para-proteinemias.
Acta med. scand. 180, 1 (1966).
- 72) STEFENELLI, N. und Beziehungen zwischen Mikrozirkula-
A. GERICKE tion und Nekrosen in der Rattenleber.
Acta Hepato-Gastroenterol. 19, 250
(1972).
- 73) STEFENELLI, N., Verhalten der Mikrozirkulation der
L. PESCHL und Leber, des arteriellen und porta-
H. POINTNER len Blutdruckes nach Blutentzug
und Volumenersatz.
Z. ges. exp. Med. 152, 251 (1970).
- 74) STROHMEYER, G., Was ist gesichert in der Therapie
W. SPUCK und der chronischen Hepatitis?
G. A. MARTINI Internist 14, 638 (1973).
- 75) SUNDER-PLOSSMANN, L. Die Dynamik der Mikrozirkulation im
und K. MESSMER Schock: Hämorheologische und hämo-
dynamische Veränderungen.
Z. prakt. Anästh. Wiederbel. 7, 95
(1972).
- 76) SZASZ, G. A Kinetic Photometric Method for
Serum Gamma-Glutamyl-Transpeptidase.
Clin. Chem. 15, 124 (1969).
- 77) THEFELD, W., Referenzwerte für die Bestimmungen
H. HOFFMEISTER der Transaminasen GOT und GPT, sowie
E.-W. BUSCH der alkalischen Phosphatase im Serum
P. U. KOLLER und mit optimierten Standardmethoden.
J. VOLLMAR Dtsch. med. Wschr. 99, 334 (1974).
- 78) WATSON, D. A simple method for the determina-
tion of Serum Cholesterol.
Clin. Chim. Acta 5, 637 (1960).
- 79) WAYLAND, H. Rheology and the Microcirculation.
Gastroenterology 52, 342 (1967).
- 80) WEBER, H. Rasche und einfache Ultramikrometho-
de zur Bestimmung der Serumcholin-
esterase.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1927 (1966).

- 81) WEICHSELBAUM, T. E. An accurate and rapid method for the determination of protein in small amounts of blood serum and plasma.
Amer. J. Clin. Path. 10, 40 (1946).
- 82) WEISSHAAR, D., Normbereiche von Gamma-Glutamyl-transpeptidase und - bei Messung mit supraoptimierten Testansätzen - von SGPT und SGOT.
R. WOLFER,
E. GOSSRAU,
K. U. BÄCKER und
B. SCHWARZ
Med. Welt 25, 351 (1974).
- 83) WELLS, R. E. Rheology of blood in the micro-vasculature.
New Engl. J. Med. 270, 832 (1964).
- 84) WELLS, R. E., Influence of fibrinogen on flow properties of erythrocyte suspension.
T. H. GAWRONSKI,
P. J. COSE and
R. D. PERERA
Amer. J. Physiol. 207, 1035 (1964).
- 85) WELLS, R. E. and Influence of Flow Properties of Blood upon Viscosity-Hematocrit-Relationships.
E. W. MERRILL
J. clin. Invest. 41, 1591 (1962).
- 86) WELLS, R. E. Measurement of Viscosity of Biologic Fluids by Cone Plate Viscometer.
R. DENTON and
E. W. MERRILL
J. Lab. clin. Med. 57, 646 (1961).
- 87) WITTE, S. Die angiologische Bedeutung der Mikrozirkulation (Herrenalber angiologisches Gespräch 1971).
Sonderdruck aus:
Herz Kreislauf 12/72 und 1,2,3/73.
- 88) WROBLEWSKI, F. and Serum Glutamic Pyruvic Transaminase in Cardiac and Hepatic Disease.
J. S. LA DUE
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 91, 569 (1956).

Herrn Professor Dr. G. Palme danke ich für Themenstellung und Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Dr. H. Leonhardt und Fräulein Ilse Stelter bin ich für ihre Hilfe bei der Durchführung der technischen und biochemischen Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

=====

Geboren am 2. Oktober 1950 in München

Eltern: Josef und Nadzia Kochen, geb. Czarnes

Schulbildung:

1956 - 1960 Klenze-Volksschule, München

1960 - 1969 Albert-Einstein-Gymnasium, München

Juli 1969 Abitur

Studium:

WS 1969/70 bis WS 1971/72

an der Mediz. Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität,
München

April 1972 Physikum

SS 1972 bis SS 1975 an der Mediz. Fakultät der FU

Berlin

